PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-171994
(43)Date of publication of application : 18.06.2002

(51)Int.Cl. C12P 41/00
C12P 7/40
C12P 7/62
// C12N 9/18

(21)Application number : 2001-293517
(22)Date of filing : 26.09.2001

(71)Applicant : NAGASE & CO LTD
(72)Inventor : NISHIMOTO YUKIFUMI
HIRAYAMA YOSHIHIRO
FUJIMA YOSHITO
IKENAKA MASAYA

(30)Priority
Priority number : 2000294137 Priority date : 27.09.2000 Priority country : JP

(54) METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE TETRAHYDROFURAN-2-CARBOXYLIC ACID OR ITS ANTIPODE ESTER

(57)Abstract:
PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for producing an optically active tetrahydrofuran-2-carboxylic acid or its ester in high optical purity on an industrial scale in high efficiency by using an enzyme having excellent optical selectability and available at a low cost.
SOLUTION: The optically active tetrahydrofuran-2-carboxylic acid or its ester can be produced by treating a racemic tetrahydrofuran-2-carboxylic acid ester with an ester-decomposition enzyme originated from nature.

LEGAL STATUS
[Date of request for examination]
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's

decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

FP2614 EP

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12)公開特許公報（Ａ）　(11)特許出願公開番号
特開2002－171994
（P2002－171994A）
(43)公開日　平成14年６月18日(2002.6.18)

(51)Int.Cl.[7]	識別記号	ＦＩ		テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｐ　41/00		Ｃ１２Ｐ　41/00		Ｃ　４Ｂ０５０
7/40		7/40		４Ｂ０６４
7/62		7/62		
// Ｃ１２Ｎ　9/18		Ｃ１２Ｎ　9/18		

審査請求　未請求　請求項の数７　ＯＬ　（全９頁）

(21)出願番号　特願2001－293517(P2001－293517)
(22)出願日　平成13年９月26日(2001.9.26)
(31)優先権主張番号　特願2000－294137(P2000－294137)
(32)優先日　平成12年９月27日(2000.9.27)
(33)優先権主張国　日本（ＪＰ）

(71)出願人　000214272
長瀬産業株式会社
大阪府大阪市西区新町１丁目１番17号
(72)発明者　西本　幸史
兵庫県神戸市西区室谷２丁目２番３号　長瀬産業株式会社研究開発センター内
(72)発明者　平山　義浩
兵庫県神戸市西区室谷２丁目２番３号　長瀬産業株式会社研究開発センター内
(72)発明者　藤間　義人
兵庫県神戸市西区室谷２丁目２番３号　長瀬産業株式会社研究開発センター内

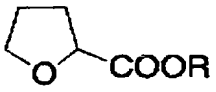
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸またはその対掌体エステルの製造方法

(57)【要約】
【課題】　安価かつ光学選択性に優れる酵素を利用することにより、高い光学純度を有する光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸またはそのエステルの製造方法を、工業的に効率良く得る方法を提供すること。
【解決手段】　テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルのラセミ体に、自然界由来のエステル分解酵素を作用させることにより、光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸またはそのエステルを製造することができる。

BNSDOCID: <JP_____2002171994A__1_>

【特許請求の範囲】
【請求項１】　テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルのラセミ体に、自然界由来のエステル分解酵素を作用させる工程を包含する、光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸またはその対掌体エステルの製造方法。
【請求項２】　前記光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸またはその対掌体エステルが、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステル、（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸、（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルからなる群より選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】　前記テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルのラセミ体が、以下の式：
【化１】



（式中、Ｒはフェニル基で置換されてもよい１個～１０個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基である）で表される化合物のラセミ体である、請求項１に記載の方法。
【請求項４】　前記自然界由来のエステル分解酵素が、アスパジーラス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ）属、バチルス（Ｂａｃｉｌｌｕｓ）属、リゾップス（Ｒｈｉｚｏｐｕｓ）属またはカンジダ（Ｃａｎｄｉｄａ）属に属する微生物由来のエステル分解酵素；豚の膵臓由来のエステル分解酵素；あるいはそれらの組合わせ；である、請求項１から３のいずれかに記載の方法。
【請求項５】　前記自然界由来のエステル分解酵素が、アスパジーラス・メレウス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｍｅｌｌｅｕｓ）、アスパジーラス・オリーゼ（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｏｒｙｚａｅ）、アスパジーラス・ニガー（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｎｉｇｅｒ）、アスパジーラス・オクラセウス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｏｃｈｒａｃｅｕｓ）、アスパジーラス・エスピー（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｓｐ．）、バチルス・サブチリス（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｓｕｂｔｉｌｉｓ）、バチルス・アルカロフィラス（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｌｃａｌｏｐｈｉｌｕｓ）、バチルス・ブレビス（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｂｒｅｖｉｓ）、リゾップス・デレマー（Ｒｈｉｚｏｐｕｓ ｄｅｌｅｍａｒ）またはカンジダ・リポリチカ（Ｃａｎｄｉｄａ ｌｉｐｏｌｙｔｉｃａ）である微生物由来のエステル分解酵素；豚の膵臓（Ｐｒｏｃｉｎｅ Ｐａｎｃｒｅａｓ）由来のエステル分解酵素；あるいはそれらの組合わせ；である、請求項１から４のいずれかに記載の方法。
【請求項６】　光学純度が向上した光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸アミン塩の製造方法であって、
２０％ｅ．ｅ．以上の光学純度を有する（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸または（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸を、貧溶媒中で脂環式化合物アミンまたはＮ，Ｎ’－ジ置換アルキルアミンと作用させる工程を包含する、方法。
【請求項７】　前記脂環式化合物アミンまたはＮ，Ｎ’－ジ置換アルキルアミンが、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミンおよび１，２－ジフェニルエチルアミンからなる群より選択される少なくとも１つのアミンである、請求項６に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】本発明は、光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸またはその対掌体エステルの製造方法に関し、より詳細には、テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルのラセミ体から、光学活性な－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸またはその対掌体エステルを、より光学純度を高めて製造する方法に関する。
【０００２】
【従来の技術】従来、生理活性を有する化合物の多くは、光学異性体の混合物として使用されている。しかし、これら生理活性を有する化合物の多くは、所望の活性が一方の光学異性体のみに存在する。さらに、これら化合物の不要な他方の光学異性体には、所望の生物学的活性を期待することができないだけでなく、毒性を有する場合もあることが知られている。したがって、有効かつ安全な医薬または生理活性を有する化合物を提供するためには、これら化合物のうち、立体化学的に純粋なものを提供することが所望されている。そのために、生理作用を有する立体化学的に純粋な化合物を得るためには、不斉合成またはラセミ体の分割剤による光学分割、酵素反応による分別など操作が必要とされる。
【０００３】光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸は、ペネム系抗生物質の合成中間体として有用である。そのため、その実際的かつ工業的な製法を確立することが、所望されている。
【０００４】光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸の製法に関しては、（Ｒ）－および（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸をブルシン２水和物を分割剤として光学分割する方法（Ｃａｎ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．，６１，ｐ１３８３（１９８３））；光学活性１－（４－ハロゲノフェニル）エチルアミンを分割剤として光学分割する方法（特開平１－２１６９８３号）；光学活性アミノ酸アミド誘導体を分割剤として光学分割する方法（特開平８－５９５１７号公報）；キニーネを分割剤として光学分割する方法（Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ Ｃｚｅｃｈｏｓｌｏｖａｃ Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．，Ｖｏｌ ５１，ｐ４０４（１９８６））；光学活性シス

BNSDOCID: <JP_____2002171994A__I_>

－1－アミノインダン－2－オールを分割剤として光学分割する方法（WO96／36584公報）；などが報告されている。

【0005】しかし、これらの方法では、使用される分割剤がいずれも比較的高価であること、合成工程において大量生産が技術的に困難であるなどの問題を未だ含むものである。

【0006】

【本発明が解決しようとする課題】本発明は、上記問題の解決を課題とするものであり、その目的とするところは、安価かつ光学選択性に優れた酵素を利用することにより、より高い光学純度を有する光学活性なテトラヒドロフラン－2－カルボン酸またはその対掌体エステルを、工業的に効率良く得る方法を提供することにある。

【0007】

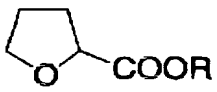
【課題を解決するための手段】本発明は、テトラヒドロフラン－2－カルボン酸エステルのラセミ体に、自然界由来のエステル分解酵素を作用させる工程を包含する、光学活性なテトラヒドロフラン－2－カルボン酸またはその対掌体エステルの製造方法である。

【0008】好ましい実施態様では、上記光学活性なテトラヒドロフラン－2－カルボン酸またはその対掌体エステルは、（R）－テトラヒドロフラン－2－カルボン酸、（R）－テトラヒドロフラン－2－カルボン酸エステル、（S）－テトラヒドロフラン－2－カルボン酸、および（S）－テトラヒドロフラン－2－カルボン酸エステルからなる群より選択される。

【0009】好ましい実施態様では、上記テトラヒドロフラン－2－カルボン酸エステルのラセミ体は、以下の式：

【0010】

【化2】



【0011】（式中、Rはフェニル基で置換されてもよい1個～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基である）で表される化合物のラセミ体である。

【0012】好ましい実施態様では、上記自然界由来のエステル分解酵素は、アスパジーラス（Aspergillus）属、バチルス（Bacillus）属、リゾップス（Rhizopus）属またはカンジダ（Candida）属に属する微生物由来のエステル分解酵素；豚の膵臓由来のエステル分解酵素；あるいはそれらの組合わせ；である。

【0013】好ましい実施態様では、上記自然界由来のエステル分解酵素は、アスパジーラス・メレウス（Aspergillus melleus）、アスパジーラス・オリーゼ（Aspergillus oryzae）、アスパジーラス・ニガー（Aspergillus niger）、アスパジーラス・オクラセウス（Aspergillus ochraceus）、アスパジーラス・エスピー（Aspergillus sp.）、バチルス・サブチリス（Bacillussubtilis）、バチルス・アルカロフィラス（Bacillus alcalophilus）、バチルス・ブレビス（Bacillus brevis）、リゾップス・デレマー（Rhizopus delemar）またはカンジダ・リポリチカ（Candida lipolytica）である微生物由来のエステル分解酵素；豚の膵臓（Procine Pancreas）由来のエステル分解酵素；あるいはそれらの組合わせ；である。

【0014】本発明はまた、光学純度が向上した光学活性なテトラヒドロフラン－2－カルボン酸アミン塩の製造方法であって、20%e．e．以上の光学純度を有する（R）－テトラヒドロフラン－2－カルボン酸または（S）－テトラヒドロフラン－2－カルボン酸を、貧溶媒中で脂環式化合物アミンまたはN，N’－ジ置換アルキルアミンと作用させる工程を包含する、方法である。

【0015】好ましい実施態様では、上記脂環式化合物アミンまたはN，N’－ジ置換アルキルアミンは、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミンおよび1，2－ジフェニルエチルアミンからなる群より選択される少なくとも1つのアミンである。

【0016】

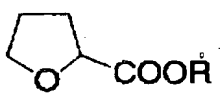
【発明の実施の形態】まず、本発明のうち、光学活性なテトラヒドロフラン－2－カルボン酸またはその対掌体エステルの製造方法（本発明の第一の製造方法）について詳しく説明する。

【0017】本発明の第一の製造方法においては、テトラヒドロフラン－2－カルボン酸エステルのラセミ体に、自然界由来のエステル分解酵素が作用させられる。ここで、本明細書中に用いられる用語「テトラヒドロフラン－2－カルボン酸エステルのラセミ体」とは、（R）－テトラヒドロフラン－2－カルボン酸エステルと（S）－テトラヒドロフラン－2－カルボン酸エステルとの等量混合物であるが、20%e．e．以下の光学純度のものは、本発明のラセミ体に含まれる。

【0018】本発明の第一の方法において、酵素反応基質として用いられるテトラヒドロフラン－2－カルボン酸エステルは、好ましくは以下の式：

【0019】

【化3】



で表される化合物のラセミ体である。ここで、Rは、好ましくは、フェニル基で置換されてもよい1個～10個

BNSDOCID: <JP____2002171994A__I_>

の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基である。このようなアルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、オクチルおよびベンジル、アニシル、フェネチル等が挙げられる。

【００２０】本発明に用いられるテトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルのラセミ体は、公知エステル化の方法を用いて容易に合成することができる。例えば、アルコールと、テトラヒドロフラン－２－カルボン酸のラセミ体とを酸触媒存在下にて脱水縮合させる方法などにより得られる。

【００２１】本発明に用いられる自然界由来のエステル分解酵素は、上記テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルのラセミ体を光学選択的に加水分解し、光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸とその対掌体エステルを得る能力を有するものであれば、いずれをも使用することができる。このような自然界由来のエステル分解酵素の例としては、アスパジーラス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ）属、バチルス（Ｂａｃｉｌｌｕｓ）属、リゾップス（Ｒｈｉｚｏｐｕｓ）属またはカンジダ（Ｃａｎｄｉｄａ）属に属する微生物由来のエステル分解酵素；豚の膵臓由来のエステル分解酵素；あるいはそれらの組合わせ；が挙げられる。これら自然界由来のエステル分解酵素は、上記酵素を含む、固定化酵素、該酵素を含有する微生物菌体、菌体培養物、または菌体処理物のいずれの形態であってもよい。

【００２２】本発明に用いられる自然界由来のエステル分解酵素のより具体的な例としては、アスパジーラス・メレウス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｍｅｌｌｅｕｓ）、アスパジーラス・オリーゼ（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｏｒｙｚａｅ）、アスパジーラス・ニガー（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｎｉｇｅｒ）、アスパジーラス・オクラセウス（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｏｃｈｒａｃｅｕｓ）、アスパジーラス・エスピー（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｓｐ．）、バチルス・サブチリス（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｓｕｂｔｉｌｉｓ）、バチルス・アルカロフィラス（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｌｃａｌｏｐｈｉｌｕｓ）、バチルス・ブレビス（Ｂａｃｉｌｌｕｓｂｒｅｖｉｓ）、リゾップス・デレマー（Ｒｈｉｚｏｐｕｓ ｄｅｌｅｍａｒ）またはカンジダ・リポリチカ（Ｃａｎｄｉｄａ ｌｉｐｏｌｙｔｉｃａ）である微生物由来のエステル分解酵素；豚の膵臓（Ｐｒｏｃｉｎｅ Ｐａｎｃｒｅａｓ）由来のエステル分解酵素；あるいはそれらの組合わせ；が挙げられる。これらの自然界由来のエステル分解酵素は、ＸＰ－４８８（アスパジーラス・メレウス由来、ナガセ生化学工業社製）、スミチームＭＰ（アパジーラス・メレウス由来、新日本化学社製）、スミチームＬＰ（アパジーラス・オリーゼ由来、新日本化学社製）、Ｄ－１５０（アパジーラス・オリーゼ由来、ナガセ生化学工業社製）、デナプシン１０Ｐ（アパジーラス・ニガー由来、ナガセ生化学工業社製）、リパーゼＡ「アマノ」１２（アパジーラス・ニガー由来、天野製薬社製）、スミチームＬＰＬ（アパジーラス・エスピー由来、新日本化学社製）ＳＣＡ－５０（アパジーラス・オクラセウス由来、ナガセ生化学工業社製）、ビオプラーゼＡＬ－４５（バチルス・サブチリス由来、ナガセ生化学工業社製）、プラフェクト４０００Ｅ（バチルス・サブチリス由来、ジーシーアイ社製）、プラフェクトｏｘｐ２０００Ｇ（バチルス・サブチリス由来、ジーシーアイ社製）、プロペラーゼ１０００Ｅ（バチルス・アルカロフィラス由来、ジーシーアイ社製）、Ｔ－１６４（バチルス・ブレビス由来、ナガセ生化学工業社製）、ＸＰ－４１５（リゾップス・デレマー由来、ナガセ生化学工業社製）、リパーゼＬ「アマノ」１０（カンジダ・リポリチカ由来、天野製薬社製）、Ｌｉｐａｓｅ Ｔｙｐｅ ＩＩ（豚の膵臓由来、ジーシーアイ社製）、およびパンクレアチンＦ（豚の膵臓由来、天野製薬社製）として市販されている。

【００２３】本発明に用いられるエステル分解酵素の量は、使用する酵素の種類によって変化するため一概に限定されない。他方、具体的な目安としては、上記テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルのラセミ体（基質）１ｍｏｌに対し、好ましくは約０．１ｇ～約５０ｇである。

【００２４】本発明においては、上記自然界由来のエステル分解酵素を、上記テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルのラセミ体に作用させるために、当該エステル分解酵素は、通常、テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルのラセミ体を含有する水溶液あるいは緩衝液に添加される。添加後、適宜撹拌することが好ましい。

【００２５】さらに、このエステル分解酵素を作用させる工程では、安定した酵素反応を提供するために、反応液内のｐＨを一定範囲に保持することが好ましい。保持される反応液の好適なｐＨの範囲は、好ましくは３～１０、より好ましくは４～９である。このような範囲のｐＨを得るために、例えば、リン酸緩衝液あるいはアルカリ水溶液（水酸化カリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液など）が反応液に別途添加されることが好ましい。

【００２６】またさらに、上記エステル分解酵素を作用させる工程では、使用する酵素の活性を効率的に発揮させる目的で、反応液の温度を一定範囲に調整することが好ましい。調整される温度範囲は、好ましくは１０℃～７０℃、より好ましくは２０℃～６０℃である。上記工程における反応時間は、使用する酵素の種類および量、反応温度、反応液のｐＨなどで変動するため、特に限定されないが、好ましくは約１時間～約９６時間である。

【００２７】エステル分解酵素を作用させた後、反応液には、当該酵素と光学選択的に反応して得られた（Ｒ体またはＳ体の）光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸と、対掌体（Ｓ体またはＲ体の）の光学活性な

BNSDOCID: <JP____2002171994A__I_>

テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルとの両方が含まれる。目的の化合物を得るために、反応液は、溶媒抽出法、カラムクロマトグラフ法などの当業者に周知の分離方法を用いて分取される。

【００２８】以下、溶媒抽出法を使用する場合について説明する。

【００２９】まず、上記作用後の反応液に、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基と；ｎ－ヘキサン、ｎ－ヘプタン、トルエン、酢酸エチル、イソプロピルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、またはそれらの混合物などの溶媒と；が添加される。これら添加により得られる反応液は、油層と水層とに分取され、以下の手順を行うことにより、目的の化合物を得ることができる。

【００３０】分取された油層において、周知の手段を用いることによって、上記自然界由来のエステル分解酵素とは未反応の、光学活性な（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルまたは光学活性な（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルが回収される。

【００３１】このようにして得られた光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルも、例えば、ペネム系抗生物質の合成中間体として有用である。

【００３２】さらに、上記で得られた光学活性な（（Ｒ）－または（Ｓ）－）テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルに対し、酸、塩基などを用いて当業者に公知の手法で加水分解することにより、光学活性な（（Ｒ）－または（Ｓ）－）テトラヒドロフラン－２－カルボン酸を得ることもできる。

【００３３】他方、分取された水層には、塩酸、硫酸、硝酸などの酸と；酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、イソプロピルエーテル、エチルエーテル、ジクロロエタン、メチルエチルケトン、クロロホルム、またはそれらの混合物などの溶媒と；が添加され、さらに油層と水層とに分けられる。次いで、分取された油層において周知の手段を用いることによって、上記自然界由来のエステル分解酵素と光学選択的に反応して得られた、光学活性な（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸または光学活性な（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸が回収される。

【００３４】このようにして得られた光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸は、ペネム系抗生物質の合成中間体として有用である。

【００３５】上記のようにして、テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルのラセミ体から、目的に応じて、光学活性な（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステル、（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルが製造される。本発明を用いて製造された光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸またはそのエステルは、５０％ｅ．ｅ．以上、好ましくは７０％ｅ．ｅ．以上、より好ましくは９０％ｅ．ｅ．以上の光学純度のものを提供する。

【００３６】さらに、上記方法によって製造された光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸またはそのエステルのうち、光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸については、以下の手法を用いることにより、より一層光学純度が向上した光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸アミン塩を製造することができる。

【００３７】以下に、本発明の光学純度が向上した光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸アミン塩の製造方法（本発明の第二の製造方法）について説明する。

【００３８】本発明の第二の製造方法では、２０％ｅ．ｅ．以上の光学純度を有する（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸または（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸が、貧溶媒中で脂環式化合物アミンまたはＮ，Ｎ’－ジ置換アルキルアミンと作用させられる。

【００３９】本発明の第二の方法に使用される（Ｒ）－または（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸は、上記本発明の第一の製造方法により得られたものに限定されない。２０％ｅ．ｅ．以上、好ましくは６０％ｅ．ｅ．以上の光学純度を有する、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸または（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸であれば、任意に使用可能である。

【００４０】本発明に用いられる脂環式化合物アミンまたはＮ，Ｎ’－ジ置換アルキルアミンは、好ましくは６個以上、より好ましくは６個～１５個の炭素原子を有するアミンである。このような脂環式化合物アミンまたはＮ，Ｎ’－ジ置換アルキルアミンの例としては、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、１，２－ジフェニルエチルアミン、およびそれらの組合わせが挙げられる。使用され得る脂環式化合物アミンまたはＮ，Ｎ’－ジ置換アルキルアミンの量は、得ようとするアミン塩１ｇに対し、好ましくは５倍量～１０倍量（すなわち、好ましくは５ｇ～１０ｇ）である。

【００４１】本発明に用いられる貧溶媒としては、特に限定されないが、例えば、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチルエステル、メチルイドブチルケトン、およびこれらとアルコール（例えば、メタノール、エタノールおよびプロパノール）との混合溶媒、ならびにそれらの組合わせが挙げられる。アルコールとの混合溶媒が使用される場合、アルコールの含有量は、全容量を基準として約２０容量％が好ましい。使用され得る貧溶媒の量は、得ようとするアミン塩１ｇに対し、好ましくは５倍量～１０倍量（すなわち、好ましくは５ｇ～１０ｇ）である。

BNSDOCID: <JP_____2002171994A__I_>

【００４２】なお、反応温度および時間は特に限定されない。通常、室温にて行われる。

【００４３】上記（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸または（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸は、脂環式化合物アミンまたはＮ，Ｎ’－ジ置換アルキルアミンと作用させることにより、貧溶媒中で塩を形成し、結晶化して析出する。この結晶は当業者に周知の手段を用いて取り出される。このようにして、光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸アミン塩が製造される。

【００４４】得られた光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸アミン塩は、出発物質として使用した（Ｒ）－または（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸の光学純度よりも高い光学純度を有する。本発明の第二の方法によれば、通常８０％ｅ．ｅ．以上、好ましくは９５％ｅ．ｅ．以上の光学純度まで高められた光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸アミン塩を製造することができる。

【００４５】このようにして得られた光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸アミン塩は、ペネム系抗生物質の合成中間体として有用である。あるいは、得られた光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸アミン塩を、適切な溶媒に仕込み、酸を添加することにより、脱アミンされ、光学純度の向上した光学活性な（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸または（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸を製造することもできる。このような脱アミンに用いる手段は、当業者に公知である。

【００４６】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はそれら実施例に限定されるものではない。

【００４７】なお、実施例における反応液中のテトラヒドロフラン－２－カルボン酸とテトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルの定量および光学純度を、以下のそれぞれの分析条件を用いて高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）により測定した。

【００４８】

【表１】

テトラヒドロフラン－２－カルボン酸 （高速液体クロマトグラフィー分析条件）
カラム：キラルパックＷＨ　０．４６ｃｍφ・２５ｃｍ （ダイセル化学社製）
移動層：２ｍＭ硫酸銅水溶液
流速　１ｍＬ／分
検出　ＵＶ　２５４ｎｍ

【００４９】

【表２】

テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステル （高速液体クロマトグラフィー分析条件）
カラム：キラルセルＯＤ　０．４６ｃｍφ・２５ｃｍ （ダイセル化学社製）
移動層：ヘキサン・イソプロピルアルコール （９９．５：０．５）
流速　１．５ｍＬ／分
検出　ＵＶ　２２０ｎｍ

【００５０】＜実施例１＞０．２Ｍリン酸緩衝液（ｐＨ７．０）１０００ｍｌにテトラヒドロフラン－２－カルボン酸ブチル１７２ｇ（１ｍｏｌ）を添加し、ＸＰ－４８８（アスパジーラス・メレウス由来、ナガセ生化学工業社製）２０ｇを加え、５Ｎ水酸化カリウム水溶液でｐＨを７．０に調製しながら、２５℃で２４時間撹拌した。反応終了後、反応液に５Ｎ水酸化カリウム水溶液を加えてｐＨを１０．０に調整し、１０００ｍｌのヘキサンを用いて３回、テトラヒドロフラン－２－カルボン酸ブチルを抽出した。抽出液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、光学純度９９％ｅ．ｅ．以上の（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸ブチルが収率４２％で得られた。

【００５１】＜実施例２＞０．２Ｍリン酸緩衝液（ｐＨ７．０）１０００ｍｌにテトラヒドロフラン－２－カルボン酸ブチル１７２ｇ（１ｍｏｌ）を添加し、ＸＰ－４８８（アスパジーラス・メレウス由来、ナガセ生化学工業社製）２０ｇを加え、５Ｎ水酸化カリウム水溶液でｐＨを７．０に調製しながら、２５℃で１６時間撹拌した。反応終了後、反応液に５Ｎ水酸化カリウム水溶液を加えてｐＨを１０．０に調整し、１０００ｍｌのヘキサンを用いて３回、テトラヒドロフラン－２－カルボン酸ブチルを抽出、除去した。次に水層に濃塩酸を加えてｐＨ２程度に調製し、１０００ｍｌのメチルエチルケトンを用いて３回、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸を抽出した。抽出液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、光学純度９２％ｅ．ｅ．の（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸が収率３８％で得られた。

【００５２】＜実施例３＞０．２Ｍリン酸緩衝液（ｐＨ７．０）１０００ｍｌにテトラヒドロフラン－２－カルボン酸エチル１４４ｇ（１ｍｏｌ）を添加し、ＸＰ－４

BNSDOCID: <JP_____2002171994A__I_>

８８（アスペジーラス・メレウス由来、ナガセ生化学工業社製）５ｇを加え、５Ｎ水酸化カリウム水溶液でｐＨを７．０に調製しながら、２５℃で２４時間撹拌した。反応終了後、反応液に５Ｎ水酸化カリウム水溶液を加えてｐＨを１０．０に調整し、１０００ｍｌのヘキサンを用いて３回、テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エチルを抽出した。抽出液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、光学純度９９％ｅ．ｅ．以上の（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エチルが収率４０％で得られた。

【００５３】＜実施例４＞０．２Ｍリン酸緩衝液（ｐＨ７．０）１０００ｍｌにテトラヒドロフラン－２－カルボン酸エチル１４４ｇ（１ｍｏｌ）を添加し、ＸＰ－４８８（アスペジーラス・メレウス由来、ナガセ生化学工業社製）５ｇを加え、５Ｎ水酸化カリウム水溶液でｐＨを７．０に調製しながら、２５℃で１６時間撹拌した。反応終了後、反応液に５Ｎ水酸化カリウム水溶液を加えてｐＨを１０．０に調整し、１０００ｍｌのヘキサンを用いて３回、テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エチルを抽出、除去した。次に水層に濃塩酸を加えてｐＨ２程度に調製し、１０００ｍｌのメチルエチルケトンを用いて３回、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸を抽出した。抽出液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、光学純度９２％ｅ．ｅ．の（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボン酸が収率３６％で得られた。

【００５４】＜実施例５～４１＞各種テトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステル１ｍｏｌを、表１、表２および表３に示す各種エステル分解酵素により、実施例１および３に準じた方法により反応させ、光学活性なテトラヒドロフラン－２－カルボン酸エステルを得た。その結果を表３、表４および表５にまとめて示す。

【００５５】

【表３】

	酵素	テトラヒドロフラン－２－カルボン酸メチル	
		収率（%）	光学純度（%e.e.）
実施例５	ＸＰ－４８８	３８	９９（Ｓ）
実施例６	スミチームＭＰ	３３	９９（Ｓ）
実施例７	スミチームＬＰ	２７	９９（Ｓ）
実施例８	ＳＣＡ－５０	２５	９５（Ｓ）
実施例９	Ｄ－１５０	２７	９９（Ｓ）
実施例１０	スミチームＬＰＬ	２６	９５（Ｓ）
実施例１１	ピオプラーゼＡＬ－４５	２５	９８（Ｓ）
実施例１２	プラフェクト４０００Ｅ	２４	９５（Ｓ）
実施例１３	プロペラーゼ１０００Ｅ	２５	９５（Ｓ）
実施例１４	Ｌｉｐａｓｅ Ｔｙｐｅ Ⅱ	２６	９９（Ｓ）

【００５６】

【表４】

	酵素	テトラヒドロフラン－２－カルボン酸ブチル	
		収率（%）	光学純度（%e.e.）
実施例１５	ＸＰ－４８８	４２	９９（Ｓ）
実施例１６	スミチームＭＰ	３１	９９（Ｓ）
実施例１７	スミチームＬＰ	３９	９９（Ｓ）
実施例１８	ＳＣＡ－５０	２９	９５（Ｓ）
実施例１９	Ｄ－１５０	３０	９８（Ｓ）
実施例２０	リパーゼＡ「アマノ」１２	３２	９８（Ｒ）
実施例２１	デナプシン１０Ｐ	３５	９８（Ｒ）
実施例２２	スミチームＬＰＬ	２９	９５（Ｓ）
実施例２３	ピオプラーゼＡＬ－４５	３６	９８（Ｓ）
実施例２４	プラフェクト４０００Ｅ	２９	９５（Ｓ）
実施例２５	プロペラーゼ１０００Ｅ	２８	９５（Ｓ）
実施例２６	ＸＰ－４１５	１９	９２（Ｒ）
実施例２７	Ｌｉｐａｓｅ Ｔｙｐｅ Ⅱ	３４	９８（Ｓ）

【００５７】

【表５】

BNSDOCID: <JP_____2002171994A__I_>

	酵素	テトラヒドロフラン-2-カルボン酸ベンジル	
		収率 (%)	光学純度 (%e.e.)
実施例28	XP-488	34	99 (S)
実施例29	スミチームMP	35	99 (S)
実施例30	スミチームLP	31	99 (S)
実施例31	SCA-50	33	99 (S)
実施例32	D-150	25	95 (S)
実施例33	スミチームLPL	30	99 (S)
実施例34	ビオプラーゼAL-45	34	99 (S)
実施例35	プラフェクト4000E	37	99 (S)
実施例36	プラフェクトoxp2000G	26	99 (S)
実施例37	プロベラーゼ1000E	35	99 (S)
実施例38	T-164	23	98 (S)
実施例39	リパーゼL「アマノ」10	28	99 (S)
実施例40	Lipase Type II	30	99 (S)
実施例41	パンクレアチンF	19	92 (S)

【0058】<実施例42～78>各種テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エステル1molを、表6、表7および表8に示す各種エステル分解酵素により、実施例2および4に準じた方法により反応させ、光学活性なテトラヒドロフラン-2-カルボン酸を得た。その結果を表6、表7および表8にまとめて示す。

【0059】

【表6】

	酵素	テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル	
		収率 (%)	光学純度 (%e.e.)
実施例42	XP-488	27	87 (R)
実施例43	スミチームMP	26	85 (R)
実施例44	スミチームLP	25	78 (R)
実施例45	SCA-50	19	70 (R)
実施例46	D-150	25	78 (R)
実施例47	スミチームLPL	22	70 (R)
実施例48	ビオプラーゼAL-45	25	75 (R)
実施例49	プラフェクト4000E	20	70 (R)
実施例50	プロベラーゼ1000E	19	70 (R)
実施例51	Lipase Type II	24	78 (R)

【0060】

【表7】

	酵素	テトラヒドロフラン-2-カルボン酸ブチル	
		収率 (%)	光学純度 (%e.e.)
実施例52	XP-488	38	92 (R)
実施例53	スミチームMP	35	92 (R)
実施例54	スミチームLP	35	88 (R)
実施例55	SCA-50	28	72 (R)
実施例56	D-150	28	76 (R)
実施例57	リパーゼA「アマノ」12	33	78 (S)
実施例58	デナプシン10P	35	81 (S)
実施例59	スミチームLPL	28	72 (R)
実施例60	ビオプラーゼAL-45	35	82 (R)
実施例61	プラフェクト4000E	22	72 (R)
実施例62	プロベラーゼ1000E	25	72 (R)
実施例63	XP-415	27	59 (S)
実施例64	Lipase Type II	31	82 (R)

【0061】

【表8】

	酵素	テトラヒドロフラン-2-カルボン酸ベンジル	
		収率 (%)	光学純度 (%e.e.)
実施例65	リパーゼ488	26	85 (R)
実施例66	スミチームMP	26	85 (R)
実施例67	スミチームLP	25	82 (R)
実施例68	SCA-50	25	85 (R)
実施例69	D-150	19	70 (R)
実施例70	スミチームLPL	23	82 (R)
実施例71	ピオプラーゼAL-45	24	85 (R)
実施例72	プラフェクト4000L	29	88 (R)
実施例73	プラフェクトoxp2000G	19	78 (R)
実施例74	プロペラーゼ1000E	28	85 (R)
実施例75	T-164	19	72 (R)
実施例76	リパーゼL「アマノ」10	20	80 (R)
実施例77	Lipase Type II	19	82 (R)
実施例78	パンクレアチン	19	60 (R)

【0062】<実施例79>実施例4と同様にして、(R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸を含有するメチルエチルケトン溶液を得た。次いで、この溶液を200ml まで濃縮し、室温で撹拌しながら、72gのジシクロヘキシルアミンを徐々に添加して、析出した結晶(アミン塩)を沪取した。

【0063】得られた結晶の一部を少量の水に加え、さらに濃塩酸を加えてpH2にまで調整した。その後、メチルエチルケトン1ml を加えて抽出し、抽出液10μl を高速液体クロマトグラフィーに掛け、光学純度を測定した。得られた当該カルボン酸の光学純度は、98%e.e.であった。

【0064】<実施例80>実施例42で得られた87%e.e.の光学純度を有する(R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸1.16gをメチルエチルケトン10ml とメチルアルコール2ml との混合溶媒に溶解した。次いで、この溶液に、ジシクロヘキシルアミン1.81gを添加し、析出した結晶(アミン塩)を沪取した。

【0065】得られた結晶の一部を少量の水に加え、さらに濃塩酸を加えてpH2にまで調整した。その後、メチルエチルケトン1ml を加えて抽出し、抽出液10μl を高速液体クロマトグラフィーに掛け、光学純度を測定した。得られた当該カルボン酸の光学純度は、98%e.e.であった。

【0066】

【発明の効果】本発明によれば、高額な光学分割剤を使用することなく、高い光学純度を有する光学活性なテトラヒドロフラン-2-カルボン酸化合物を、効率よく得ることができる。

フロントページの続き

(72)発明者 生中 雅也
兵庫県神戸市西区室谷2丁目2番3号 長瀬産業株式会社研究開発センター内

Fターム(参考) 4B050 CC10 DD02 DD03 DD04 DD11 LL05
4B064 AD25 AD72 CD27 DA16

BNSDOCID: <JP_____2002171994A__I_>